

F. Moritz
U. Wagner
O. Distler
W. Seidel
S. Gay
H. Häntzschel

Kardiovaskuläre Manifestationen bei Rheumatoider Arthritis

Cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis

■ **Zusammenfassung** Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Erkrankung des Bindegewebes, die durch eine polyartikuläre Entzündung mit synovialer Hyperplasie und progredienter Gelenkzerstörung, aber auch durch extraartikuläre Manifestationen und systemische pathologische Immunphänomene charakterisiert ist.

Eine erhöhte Mortalität innerhalb der RA-Patientenpopulation ist seit langem bekannt und vor allem auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zurückzuführen. Die Korrelation der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität mit der Erkrankungsaktivität sowie dem Ausmaß extraartikulärer Manifestationen war der Ausgangspunkt für die Suche nach entzündungs- und erkrankungsassoziierten Pathomechanismen. Endothelzell dysfunktion und vaskuläre Inflammation konnten als zentrale Mechanismen der Atheroskleroseinduktion und deren Progression charakterisiert werden. Beide Phänomene stellen eine uniforme Reaktionsweise von Gefäßen unter dem Einfluss klassischer Risikofaktoren sowie einer systemischen Entzündung dar. Für die akzelerierte Atherosklerose von RA-Patienten sind neben den klassischen Risikofaktoren erkrankungsbedingte Faktoren wie Immobilität, medikamentöse Therapie sowie Entzündungsmediatoren zu berücksichtigen. Bei den beschriebenen entzündungsvermittelten Mechanismen der Gefäßschädigung kommt vor allem den bei RA-Patienten als Folge der Synovialitis exzessiv gebildeten pro-inflammatorischen Zytokinen eine Bedeutung zu. Die Frage, ob der Entzündungsmarker CRP gleichzeitig

einen kardiovaskulären Risikoindikator und einen Mediator atherosklerotischer Gefäßschädigung darstellt, bedarf noch endgültiger Beantwortung durch weitere Studien. Neben diesen unspezifischen entzündungsassoziierten Mechanismen können bei der Rheumatoiden Arthritis zusätzlich krankheitsspezifische Immunphänomene, wie die klonal expandierten autoreaktiven T-Zellen für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Bedeutung sein. Die neueren TNF- α -hemmenden Basistherapeutika interferieren auf unterschiedlichen Ebenen mit pro-atherosklerotischen Prozessen. Die Zukunft wird zeigen, wie sich diese Medikamente auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auswirken.

■ **Summary** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, characterized by a polyarticular joint inflammation which eventually leads to joint destruction and general disability. Besides these polyarticular manifestations, several systemic immune phenomena have been described. An increased mortality in RA patients is evident and is mainly caused by an increased cardiovascular risk. The correlation between disease activity and mortality highlighted the important role of the systemic

Eingegangen: 4. Februar 2005
Akzeptiert: 15. März 2005

MD F. Moritz (✉)
MD O. Distler · MD Prof. S. Gay
Center of Experimental Rheumatology
and WHO Collaborating Center
for Molecular Biology and Novel
Therapeutic Strategies
University Hospital, Zürich, Switzerland
Gloriastr. 25
8091 Zürich, Switzerland
E-Mail: Steffen.Gay@usz.ch

MD U. Wagner · MD W. Seidel
MD Prof. H. Häntzschel
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Zentrum für Innere Medizin
der Universität Leipzig
Liebigstr. 22
04103 Leipzig, Germany
E-Mail: haentzho@medizin.uni-leipzig.de

inflammatory reaction in induction and progression of vascular damaging processes. Endothelial dysfunction and vascular inflammation are important, mechanisms in atherosclerosis and induced by conventional risk factors and systemic inflammation. It has been shown that the deleterious influence of conventional risk factors is aggravated by inflammatory mediators, mainly by pro-inflammatory cytokines. In addition, certain inflammatory mediators

exert damaging effects to blood vessels. Especially CRP, merely considered as a risk indicating parameter in the past, has attracted remarkable attention. Also certain RA specific immune phenomena are of considerable pro-atherosclerotic potential. At least in part, they could be responsible for the excess mortality in RA patients. The newer TNF α blocking agents interfere with different mechanisms responsible for induction and perpetuation of

atherosclerotic processes. Time will show whether they make a remarkable impact on the cardiovascular mortality in RA patients.

■ **Schlüsselwörter** Rheumatoide Arthritis – Kardiovaskuläres Risiko – Endothelzellfunktion – Systemische Entzündung

■ **Key words** Rheumatoid arthritis – cardiovascular risk – endothelial dysfunction – systemic inflammation

Einführung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche Erkrankung des Bindegewebes, die vornehmlich durch eine destruktive Synovialitis, aber auch durch pathologische Immunphänomene und extra-artikuläre Manifestationen charakterisiert ist. In den letzten Jahrzehnten rückte die eingeschränkte Lebenserwartung von Patienten mit RA in das Blickfeld der klinischen Forschung. In unterschiedlichen Studien ließ sich die Einschränkung der Lebenserwartung von RA-Patienten gegenüber Gesunden auf 3 bis 18 Jahre quantifizieren, wobei sich eine bis zu fünffach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität infolge akzelerierter atherosklerotischer Prozesse herausstellte [1, 2]. Im Vergleich zur Gesamtpopulation ist die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei RA-Patienten besonders erhöht, wie es kürzlich eine schwedische populationsbasierte Studie zeigte [3].

Das häufigere und im Durchschnitt eine Dekade frühere Auftreten kardiovaskulärer Manifestationen bei Patienten mit RA lässt sich nicht allein auf die klassischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Nikotinabusus und arterielle Hypertonie zurückführen [4]. Da Patienten vor Erkrankungsbeginn kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen, kommt der zugrunde liegenden Erkrankung RA als kardiovaskulärer Risikofaktor, aber auch therapieassoziierten Effekten eine besondere Bedeutung zu. Frühzeitig wurde die Korrelation zwischen Mortalität und klinischer Erkrankungsaktivität erkannt [5, 6]. Dies ließ der systemischen Entzündung bei der Untersuchung des pathogenetischen Hintergrundes atherosklerotischer Veränderungen bei RA-Patienten eine zentrale Bedeutung zukommen. Der vorliegende Übersichtsartikel versucht, den gegenwärtigen Wissensstand zur Pathogenese kardiovaskulärer Manifestationen bei RA-Patienten darzustellen.

Pathogenetische Mechanismen bei der entzündungsassoziierten Atherosklerose

Die primäre Wirkung der klassischen vaskulären Risikofaktoren ist die Induktion einer endothelialen Dysfunktion, die dem Entstehen atherosklerotischer Läsionen vorangeht und mit diesen progredient voranschreitet [7]. Der Begriff endotheliale Dysfunktion beschreibt einen pro-inflammatorischen, prokoagulatorischen, prothrombotischen sowie pro-apoptischen Endothelzellphänotyp, der mit einer gestörten Vasomotorik einhergeht. Die Charakterisierung der molekularen Mechanismen, die zu diesem gestörten Endothelzellphänotyp führen, erweist sich nun auch als Schlüssel zum Verständnis der Assoziation zwischen systemischer Inflammation und Atherogenese.

■ Direkter Einfluss pro-inflammatorischer Zytokine auf Endothelzellfunktion und Atherogenese

Selbst in Phasen der klinischen Remission sind bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis erhöhte systemische Konzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF α , IL-1 β und IL-6 nachweisbar. In mehreren In-vitro-Experimenten konnte die Reduktion der endothelabhängigen Vasodilatation unter dem Einfluss von TNF α sowie eine vasokonstriktorische Wirkung verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine gezeigt werden [8]. Mehrere Pathways sind für die zytokinvermittelte Endothelfunktionsstörung oder -aktivierung beschrieben und besonders gut für TNF α charakterisiert.

Wie in anderen Zelltypen ist NF κ B (nuclear factor κ B) auch in Endothelzellen ein wichtiger, Zytokinrezeptorsignale vermittelnder Transkriptionsfaktor,

der u. a. verantwortlich für die gesteigerte Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen und somit für Leukozytenadhäsion und transendotheliale Leukozytenmigration ist [9]. Andererseits kommt es über NF κ B zur gesteigerten Freisetzung von Chemokinen wie IL-8 und MCP-1 sowie von pro-inflammatorischen Zytokinen auch durch die Endothelzellen selbst. Diese endothelial gebildeten Mediatoren sind durch ihre pro-inflammatorischen, chemotaktischen und mitogenen Wirkungen für die weitere Entwicklung der atherosklerotischen Läsion auf der Grundlage der Endotheldysfunktion mitverantwortlich [10]. Neben der Aktivierung von NF κ B ist die Reduktion des endothelialen Mediators Stickstoffmonoxid (NO) ein weiteres zentrales Ereignis im Rahmen der endothelialen Dysfunktion. NO ist nicht nur relevant für endothelzellabhängige Vasomotorik [11, 12], sondern ist zugleich Mediator einer Vielzahl von Eigenschaften und Funktionen, die einen „gesunden“ Endothelzellphänotyp charakterisieren [13, 14]. Ein Mangel von NO ist assoziiert mit einer gesteigerten Leukozytenadhäsion und -transmigration infolge einer forcierten Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen und Chemokinen wie MCP-1 [15, 16]. Neben den anti-inflammatorischen sind auch antikoagulatorisch/anti-thrombotische Wirkungen des NO beschrieben. So führt es zu einer Hemmung der Plättchenaktivierung, der Plättchenaggregation und -adhäsion [17] sowie zu einer Inhibition der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)-Expression [18]. Weiterhin reduziert es die Proliferation von glatten Muskelzellen in Blutgefäßen.

Stickstoffmonoxid wird durch das Enzym NO-Synthase (eNOS) gebildet. Wie In-vitro-Untersuchungen zeigten, reduziert TNF α die Expression von eNOS über eine Reduktion der eNOS-Gen-Promotoraktivität sowie der Stabilität eNOS-spezifischer Transkripte [19, 20]. Außerdem hemmt TNF α den Abbau des endogenen eNOS-Inhibitors ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin) [21].

TNF α induziert weiterhin die Expression des Apoptosesignalrezeptors Fas (CD95) auf der Endothelzelloberfläche, was zusammen mit einer verstärkten Akkumulation reaktiver Sauerstoffverbindungen Endothelzellapoptose und Endothelschädigung vermittelt [22]. Somit sind Zytokine bei der Initialisierung und Progression atherosklerotischer Prozesse bei inflammatorischen Erkrankungen von zentraler Bedeutung. Wie Ultraschall-gestützte Messungen der endothelabhängigen Vasodilatation zeigten, führt eine Blockade des pro-inflammatorischen Zytokins TNF α zu einer deutlichen Besserung der Endothelzellfunktion [23, 24]. Ob diese Ergebnisse allerdings durch eine Interaktion mit direkten endothelialen Effekten des Zytokins zu erklären sind, ist weitgehend unklar, da indirekte entzündungs- und zytokinabhängige Mechanismen der Endothelzellfunktion beschrieben wurden.

■ CRP – vom kardiovaskulären Risikomarker zum Akteur

Seit längerem ist die prädiktive Eigenschaft des CRP hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei Gesunden oder Patienten mit koronarer Herzerkrankung bekannt [25]. Dies ist durch den inflammatorischen Charakter atherosklerotischer Läsionen und die Bedeutung der Entzündungsaktivität für den Verlust der Plaquestabilität nachvollziehbar [26].

In den letzten Jahren wandelte sich jedoch das CRP vom Surrogatmarker für das individuelle kardiovaskuläre Risiko zum wichtigen Akteur bei der inflammationsassoziierten endothelialen Dysfunktion, dessen Wirkungen vor allem über den CRP-Rezeptor CD32 (Fc γ Rezeptor II) vermittelt werden [27]. Mehrere Arbeiten lassen auf eine vaskuläre Depletion von Stickstoffmonoxid unter dem Einfluss von CRP schließen, was mit einer reduzierten Stabilität von eNOS-spezifischen Gentranskripten erklärt wird [28]. Daneben repräsentiert NF κ B einen weiteren wichtigen Pathway für die CRP-vermittelte endotheliale Funktionsstörung. Der Inhibitor von NF κ B, I κ B wird unter dem Einfluss von CRP degradiert, was zu einer ungehemmten Aktivität von NF κ B und somit zur gesteigerten Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Zytokinen führt [29].

Weiterhin stimuliert CRP die Expression des AT1-Rezeptors und trägt somit zur gesteigerten Wirkung des potenten Vasokonstriktors Angiotensin II sowie zu einer forcierten Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen bei [30].

CRP hat zusätzlich apoptoseinduzierende Effekte auf Endothelzellen und scheint über Apoptoseinduktion in glatten Gefäßmuskelzellen plaquedestabilisierend zu wirken [31]. Die Plaqueformation selbst wird ebenfalls unter Einwirkung von CRP akzeleriert, indem es über Komplexbildung mit LDL dessen Aufnahme in Makrophagen erleichtert und die Expression des endothelialen Rezeptors für oxidiertes LDL (LOX-1) stimuliert [32, 33]. Die über diesen Rezeptor erfolgende endotheliale Aufnahme des oxidierten LDL vermittelt die intrazelluläre Akkumulation reaktiver Sauerstoffverbindungen, NO-Depletion sowie die Aktivierung von NF κ B.

Bisher weniger beachtet ist die Funktionsstörung und Apoptoseinduktion in zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen (CEP) unter dem Einfluss von CRP [34]. Somit ist es denkbar, dass die systemische Entzündung einerseits eine endotheliale Dysfunktion und Schädigung verursacht und gleichzeitig zu einer reduzierten reparativen Kapazität führt. Inwiefern letzterer Mechanismus bei der Rheumatoiden Arthritis von Relevanz ist, ist unklar. Dennoch wurde beobachtet, dass die endotheliale Vorläuferpopulation

bei der RA wie bei der progressiven systemischen Sklerose in Funktion und Zahl offensichtlich eingeschränkt ist [35, 36].

■ Die Bedeutung von Mikropartikeln bei der Induktion und Progression atherosklerotischer Prozesse

Die Bedeutung zellulärer Mikropartikel, die sich in der peripheren Zirkulation nachweisen lassen, hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Ursprünglich als *cell dust* beschrieben, wurden die 0,05 bis 1 µm großen Membranpartikel als bloße Marker für Zellaktivierung und Apoptose angesehen [37]. Mittlerweile repräsentieren sie neben dem direkten Zell-Zell-Kontakt und den Zytokinen einen weiteren Mechanismus, über den Zellen miteinander in Interaktion treten können. Auch in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Rheumatoider Arthritis lassen sich Mikropartikel nachweisen und erst kürzlich wurde ihre Bedeutung für die lokale, durch Fibroblasten vermittelte Gelenkdestruktion gezeigt [38, 39].

Mikropartikel können prinzipiell durch jede Zelle gebildet werden. Ihr Rezeptorbesatz und die Zusammensetzung ihres zytoplasmatischen Inhalts erlauben Rückschlüsse auf ihre zelluläre Herkunft. Bei mehreren Erkrankungen ist die phänotypische Zusammensetzung sowie Konzentration von Mikropartikeln verändert, doch ihre physiologische und pathologische Relevanz ist noch nicht abschließend zu beurteilen [40]. Ihr nachgewiesener Einfluss auf Gerinnung, Endothelfunktion, Vasomotorik sowie Leukozytenadhäsion und -transmigration weist jedoch auf eine wichtige Rolle bei der inflammationsassoziierten Endothelzellfunktionsstörung und der Entstehung kardiovaskulärer Manifestationen bei entzündlichen Erkrankungen hin. In Patienten mit unterschiedlichen inflammatorischen Erkrankungen wurde eine gesteigerte Konzentration von Mikropartikeln unterschiedlichen Phänotyps in der systemischen Zirkulation beobachtet [41, 42]. In Bezug auf kardiovaskuläre Manifestationen sind vor allem ihre prokoagulatorischen Eigenschaften aufgrund ihrer membranösen Aminophospholipidverteilung hervorzuheben [41]. Ebenfalls weitgehend unabhängig von ihrer zellulären Herkunft induzieren Mikropartikel eine endotheliale Dysfunktion, wobei oxidierte Phospholipide offensichtlich die dafür hauptverantwortlichen Mikropartikelkomponenten sind [43]. Somit lösen Mikropartikel die gleichen für die Atherosklerose mitverantwortlichen Mechanismen einschließlich einer vaskulären NO-Depletion aus wie oxidiertes LDL [44]. Weiterhin beeinflussen sie den Arachidonsäuremetabolismus der jeweiligen Zielzellen. Vermutlich wirken sie zusätzlich über membranständige Rezeptoren

und Moleküle auf die Zielzellen ein oder beeinflussen durch Konfluenz mit der Zielzellmembran deren Rezeptorbesatz [45]. In mehreren In-vitro-Untersuchungen wurden die Effekte von Mikropartikeln auf die Endothelfunktion untersucht, wobei für thrombozytäre Mikropartikel eine Stimulation der endothelialen Produktion von IL-8, IL-1β und IL-6 beobachtet wurde und leukozytäre Mikropartikel endotheliale IL-6-Produktion stimulierten sowie die Vasomotorik störten [46, 47].

Trotz der In-vitro-Befunde und der offensichtlichen Relevanz von Mikropartikeln für den lokalen gelenkdestruierenden Prozess ist ihre Bedeutung für die kardiovaskulären Manifestationen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis zurzeit noch weitgehend unklar.

Die Bedeutung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren in Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Eine Schwierigkeit bei an RA-Patienten durchgeführten Untersuchungen besteht darin, dass mehrere klassische Risikofaktoren untereinander sowie mit potentiell gefäßschädigenden krankheitsimmanenten Mechanismen synergistisch wirksam werden können.

Es gibt mehrere Beweise dafür, dass Entzündung den Einfluss klassischer Risikofaktoren aggraviert. Exzessiv im Rahmen der Synovialitis produzierte und damit auch systemisch-endokrin wirksame proinflammatorische Zytokine wie TNFα und IL-6 üben deletäre Einflüsse auf verschiedene metabolische Vorgänge aus. Schon frühzeitig wurde eine deutliche Korrelation zwischen der entzündlichen Erkrankungsaktivität bei RA und einer peripheren Insulinresistenz beobachtet [48]. Die dabei zugrunde liegenden zytokinvermittelten Mechanismen sind gut charakterisiert. Insbesondere TNFα reduziert die muskuläre Glukoseaufnahme und führt zusammen mit IL-6 zu einer akzelerierten Lipolyse in Adipozyten und somit zu einer verstärkten Freisetzung von Fettsäuren. Diesen wiederum wird ebenfalls eine Rolle bei der peripheren Insulinresistenz zugesprochen. Zumindest in RA-Patienten mit einer ausgeprägten Insulinresistenz konnte diese durch eine therapeutische Blockade von TNFα signifikant gebessert werden [49]. Außerdem führte der Einsatz von immunsuppressiv wirkenden Steroiden zu einer gebesserten Insulinsensitivität, was angesichts der primär diabetogenen Wirkung dieser Substanzen zunächst paradox erscheinen mag [50].

Wie andere entzündliche Erkrankungen ist auch die Rheumatoide Arthritis mit einer Dyslipidämie assoziiert, die sich durch eine Hypertriglyceridämie

sowie eine Akkumulation kleiner, dichter und atherogener LDL bei reduziertem HDL auszeichnet [51]. Für diese proatherogene Lipidkonstellation in RA-Patienten sind ebenfalls pro-inflammatorische Zytokine verantwortlich, die die Lipolyse in Adipozyten und somit die Freisetzung von freien Fettsäuren stimulieren, in der Leber zu einer Steigerung der Triglyceridsynthese führen und im vaskulären Endothel die Lipoproteinlipaseaktivität senken [51]. Konsequenz ist ein Anstieg der Triglyceride und in Folge eine Reduktion von HDL mit einer gesteigerten Bildung von proatherogenen LDL. Die bei RA ebenfalls im Zusammenhang mit der systemischen Inflammation stehende oxidative Modifikation von LDL kann direkt durch pro-inflammatorische Zytokine über eine stimulierte Superoxid-Freisetzung durch Monozyten und Endothelzellen vermittelt werden [52].

Weiterhin konnte bei RA-Patienten eine erhöhte Inzidenz einer arteriellen Hypertonie festgestellt werden [4]. Obwohl in Gesunden eine Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration im Serum und den arteriellen Blutdruckwerten beobachtet werden konnte, bleibt jedoch unklar, ob ein direkter Zusammenhang mit einer systemisch-inflammatorischen Aktivität existiert [53].

RA-spezifische Mechanismen der Gefäßschädigung

Ein Großteil der Patienten mit Rheumatoider Arthritis, aber auch Patienten mit instabiler Angina pectoris zeigen eine signifikante Vermehrung atypischer, klonal expandierter CD4+ T-Zellen [54, 55]. Zu einem geringeren Anteil findet man diese Zellen auch bei Gesunden und er nimmt mit dem Alter physiologisch zu. Das Auftreten dieser Zellpopulation wird mit einer Überalterung oder gesteigerten proliferativen Aktivität der Zellen des Immunsystems erklärt [56]. Folge dieser vor allem bei RA-Patienten auftretenden T-zellulären Expansion ist eine Reduktion der T-Zellrezeptordiversität [57]. Hauptcharakteristikum dieser T-Zellsubpopulation ist der Verlust des kostimulatorischen Moleküls CD28 [54]. In mehreren Untersuchungen wurde eine Assoziation dieser atypischen T-Zellen mit einem schwereren Krankheitsverlauf und dem Auftreten extraartikulärer Manifestationen in RA-Patienten gesehen [58, 59]. Neben dem Verlust des Oberflächenmoleküls CD28 zeigen diese klonal expandierten T-Zellen eine gesteigerte Produktion von IFN γ sowie eine Resistenz gegenüber antigen- und Fas-vermittelter Apoptose.

Die Ausprägung eines NK-Zell-Phänotyps mit Expression von KIRs (killer cell immunoglobulin-like receptors) sowie einer Produktion der zytotoxischen

Effektorsubstanzen Granzym B und Perforin macht diese T-Zellsubpopulation zu einem wichtigen Kandidaten für die RA-assoziierte Gefäßschädigung [60]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist ihre unmittelbare Bedeutung beim akzelerierten Auftreten kardiovaskulärer Veränderungen in RA-Patienten noch nicht geklärt. Dennoch wurde eine Assoziation dieser aberranten T-Zellpopulation mit dem Ausmaß einer vasomotorischen Störung sowie atherosklerotischer Veränderungen in RA-Patienten festgestellt [61]. Einerseits könnten von CD28-negativen T-Zellen ausgehende zytotoxische Effekte auf Endothelzellen für die Beobachtungen verantwortlich sein, andererseits ist über direkten Zell-Zell-Kontakt ebenfalls eine systemische Endothelzellaktivierung mit Induktion proatherosklerotischer Mechanismen denkbar [62]. Eine therapeutische Blockade von TNF α führt zur Verbesserung der Vasomotorik [23]. Offen bleibt, inwieweit die unter TNF α -Blockade erfolgende Reduktion des Anteils klonal expandierter autoreaktiver T-Zellen für diese Beobachtung verantwortlich ist [63].

Ein wichtiges Argument für die Bedeutung von T-Zellen in der Pathogenese der RA ist die Assoziation der Erkrankung und des Erkrankungsverlaufs mit allelischen Varianten des MHC-II-Lokus, die für eine distinkte Aminosäuresequenz in der Beta-Kette des HLA-DR-Moleküls kodieren [64, 65]. Mehrere Untersuchungen stellten eine Assoziation dieser krankheitsrelevanten HLA-Genotypen mit vaskulären Manifestationen einschließlich einer endothelialen Funktionsstörung heraus [66]. Aufgrund des nicht geklärten Charakters dieser Assoziationen sind diese Ergebnisse jedoch kritisch zu bewerten [67].

Ebenfalls mitverantwortlich für die kardiovaskulären Veränderungen bei RA können humorale Immunphänomene sein. Rheumafaktoren sind zwar nicht spezifisch für die Rheumatoide Arthritis, kommen aber in einem Großteil der Patienten vor und sind mit einer gesteigerten Mortalität vor allem durch kardiovaskuläre Ursachen assoziiert [68, 69]. Auch unabhängig vom Bestehen einer Arthritis ist der Nachweis von Rheumafaktoren offensichtlich mit einer höheren Mortalität assoziiert [70]. Wiederum ist der diesen Assoziationen zugrunde liegende Mechanismus nicht geklärt.

Ausblick

In den letzten Jahren konnte eine Vielzahl der für die entzündungsassoziierten kardiovaskulären Manifestationen verantwortlichen Prozesse charakterisiert werden, die zu einer gesteigerten Mortalität in RA-Patienten führen können. Angesichts der großen Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis von ungefähr

einem Prozent ist dies von großer Bedeutung. Selbst in Phasen der klinischen Remission kann man bei RA-Patienten anhand deutlich erhöhter Level pro-inflammatorischer Zytokine eine persistierende systemische Entzündungskonstellation mit vaskulärem Schädigungspotential nachweisen. Daraus resultiert die Notwendigkeit neuer Behandlungsstrategien beziehungsweise des gezielteren Einsatzes des bereits bestehenden therapeutischen Armamentariums in RA-Patienten. Die seit einigen Jahren nicht nur bei der RA erfolgreich eingesetzten TNF α -blockierenden

Substanzen führen nicht nur bei einem großen Teil der Patienten zur klinischen Remission der Gelenkerkrankung, sondern interagiert offensichtlich in vielfältiger Weise mit erkrankungsassoziierten kardiovaskulären Prozessen.

Trotz aller Fortschritte steht die endgültige Bewertung der einzelnen risikovermittelnden Faktoren und die Entwicklung von Risikoindikatoren mit klinisch-diagnostischem Potential noch aus. Ziel weiterer Untersuchungen wird es sein, die Bedeutung RA-spezifischer Immunphänomene genauer zu definieren.

Literatur

1. Goodson N (2002) Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 14(2):115–120
2. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L (2004) Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 63(8):952–955
3. Maradit-Kremers H et al (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52(2):402–411
4. del Rincon ID et al (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 44(12):2737–2745
5. Gabriel SE et al (2003) Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 48(1):54–58
6. Turesson C et al (2002) Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29(1):62–67
7. Vita JA, Keaney JF Jr (2002) Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 106(6):640–642
8. Iversen PO et al (1999) Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors. *Pflugers Arch* 439(1–2):93–100
9. True AL, Rahman A, Malik AB (2000) Activation of NF-kappaB induced by H(2)O(2) and TNF-alpha and its effects on ICAM-1 expression in endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279(2):L302–L311
10. Tellides G et al (2000) Interferon-gamma elicits arteriosclerosis in the absence of leukocytes. *Nature* 403(6766):207–211
11. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288(5789):373–376
12. Quyyumi AA et al (1995) Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 95(4):1747–1755
13. Hida A et al (2004) Nitric oxide acts on the mitochondria and protects human endothelial cells from apoptosis. *J Lab Clin Med* 144(3):148–155
14. Qian H et al (1999) Nitric oxide synthase gene therapy rapidly reduces adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 99(23):2979–2982
15. De Caterina R et al (1995) Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 96(1):60–68
16. Tomita H et al (1998) Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(9):1456–1464
17. Loscalzo J (2001) Inducible NO synthesis in the vasculature: molecular context defines physiological response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(8):1259–1260
18. Bouchie JL, Hansen H, Feener EP (1998) Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(11):1771–1779
19. Yoshizumi M et al (1993) Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 73(1):205–209
20. Anderson HD, Rahmutula D, Gardner DG (2004) Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelial nitric-oxide synthase gene promoter activity in bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem* 279(2):963–969
21. Ito A et al (1999) Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 99(24):3092–3095
22. Madge LA, Pober JS (2001) TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 70(3):317–325
23. Hurlimann D et al (2002) Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 106(17):2184–2187
24. Fichtlscherer S et al (2001) Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation* 104(25):3023–3025
25. Haverkate F et al (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 349(9050):462–466
26. Ross R (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340(2):115–126
27. Escribano-Burgos M et al (2005) Effect of C-reactive protein on Fc gamma receptor II in cultured bovine endothelial cells. *Clin Sci (Lond)* 108(1):85–91
28. Verma S et al (2002) A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106(8):913–919

29. Verma S et al (2003) C-reactive protein activates the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126(6):1886–1891
30. Wang CH et al (2003) C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 107(13):1783–1790
31. Blaschke F et al (2004) C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 110(5):579–587
32. Fu T, Borensztajn J (2002) Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam-cell formation in atherosclerotic lesions. *Biochem J* 366(Pt 1):195–201
33. Li L et al (2004) C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 95(9):877–883
34. Verma S et al (2004) C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 109(17):2058–2067
35. Grisar J et al (2005) Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis, in *Circulation*, pp 204–211
36. Kuwana M et al (2004) Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 364(9434):603–610
37. Zwaal RF, Schroit AJ (1997) Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 89(4):1121–1132
38. Berckmans RJ et al (2002) Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 46(11):2857–2866
39. Distler JH et al (2005) The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*
40. Brogan PA et al (2004) Endothelial and platelet microparticles in vasculitis of the young. *Arthritis Rheum* 50(3):927–936
41. Nieuwland R et al (2000) Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 95(3):930–935
42. Joop K et al (2001) Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms. *Thromb Haemost* 85(5):810–820
43. Huber J et al (2002) Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically active oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22(1):101–107
44. Brodsky SV et al (2004) Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286(5):H1910–H1915
45. Mack M et al (2000) Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat Med* 6(7):769–775
46. Mesri M, Altieri DC (1999) Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway. *J Biol Chem* 274(33):23111–23118
47. Martin S et al (2004) Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 109(13):1653–1659
48. Paolisso G et al (1991) Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 40(9):902–907
49. Kiortsis DN et al (2004) Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*
50. Hallgren R, Berne C (1983) Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 213(5):351–355
51. Khovidhunkit W et al (2004) Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 45(7):1169–1196
52. Lee YH et al (2000) Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 19(4):324–325
53. Chae CU et al (2001) Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 38(3):399–403
54. Schmidt D et al (1996) The repertoire of CD4+ CD28-T cells in rheumatoid arthritis. *Mol Med* 2(5):608–618
55. Liuzzo G et al (2000) Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 101(25):2883–2888
56. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ (2003) Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis. *Exp Gerontol* 38(8):833–841
57. Wagner UG et al (1998) Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95(24):14447–14452
58. Martens PB et al (1997) Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40(6):1106–1114
59. Pawlik A et al (2003) The expansion of CD4+CD28-T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 5(4):R210–R213
60. Namekawa T et al (1998) Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 41(12):2108–2116
61. Gerli R et al (2004) CD4+CD28-T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 109(22):2744–2748
62. Monaco C et al (2002) T cell-mediated signaling to vascular endothelium: induction of cytokines, chemokines, and tissue factor. *J Leukoc Biol* 71(4):659–668
63. Pawlik A et al (2004) Therapy with infliximab decreases the CD4+CD28-T cell compartment in peripheral blood in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 24(6):351–354
64. Wagner U et al (2003) Prospective analysis of the impact of HLA-DR and -DQ on joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 42(4):553–562
65. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ (1987) The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30(11):1205–1213
66. Gonzalez-Juanatey C et al (2003) HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 114(8):647–652
67. Gorman JD et al (2004) Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 50(11):3476–3484
68. Wolfe F et al (1994) The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37(4):481–494
69. Goodson NJ et al (2002) Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 46(8):2010–2019
70. Heliövaara M et al (1995) Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 54(10):811–814